

Aus der Kinderklinik
der Justus Liebig - Universität Giessen
Direktor: Professor Dr. med. F.H. Dost

DER PHOSPHATUMSATZ BEIM KIND

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig - Universität
Giessen
—

vorgelegt von
Edda Müller, geb. Thieme
aus Breslau

Giessen 1971
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545914_0013

Pat.	Vene	Ferse
B.	6,85	6,85
R.	7,8	7,75
R.	4,4	4,3
K.	6,65	6,75
Sch.	6,15	6,05
Th.	7,25	7,15
W.	5,6-	5,7
H.	6,4	6,3
R.	5,4	5,3
B.	7,35	7,05
M.	4,8	4,3
G.	5,1	5,05

Tab. 3: Phosphatkonzentration im Serum aus Venen- und Kapillarblut

Zur statistischen Auswertung der für Venen- und Kapillarblut gefundenen Werte wurde der Zuverlässigkeitskoeffizient r bestimmt (27), der aussagt, in wie weit die Phosphatbestimmung aus dem Kapillarblut mit den gemessenen Werten aus dem Venenblut übereinstimmt.

Bei einer Anzahl von 12 Patienten betrug $r = 0,995$.

Folgende Mittelwerte $\bar{x}$ mit dazugehöriger Standardabweichung s ergaben sich:

Ferse: $\bar{x} = 6,09$

Vene: $\bar{x} = 6,15$

$s = 1,07$

$s = 1,09$



bis fünf Stunden vor der Belastung. Nach einer Kapillarblutentnahme zur Nüchternwertbestimmung des anorganischen Phosphats vor Versuchsbeginn wurde eine genau abgemessene Menge von 20 bis 30 mg/kg Körpergewicht Phosphor in Form einer $1/15$ -molaren Lösung von Dinatriumhydrogenphosphat (Na_2HPO_4) zügig innerhalb von 10 bis 20 Sekunden intravenös injiziert. Die injizierten Volumina betrugen etwa:

bis 12 Kg	KG	-	3 ml/kg	=	28,5 mg/kg
von 12 - 20 kg	KG	-	2,5 ml/kg	=	23,8 mg/kg
über 20 kg	KG	-	2 ml/kg	=	19 mg/kg

Nach 10 Minuten, d.h. nach Einstellung des Diffusionsgleichgewichtes, wurde im Abstand von drei bis vier Minuten sechsmal Kapillarblut zur Phosphatbestimmung entnommen.

Da nach der Mikrolitertechnik vorgegangen wurde, genügte die kleine Menge von $50\mu\text{L}$ Serum, die bequem aus dem Kapillargebiet zu gewinnen war. KAPLAN und Mitarb. (22) hatten keinen Unterschied der im Kapillarblut gefundenen Werte für Phosphat und für andere Stoffe zu den im Venenblut gemessenen gefunden. Dies gilt allerdings nicht allgemein, denn für Natrium, Kalium, Kalzium und Kreatinin berichten GLADTKE und STAMM (13) über signifikante Unterschiede. Die in einer eigenen Versuchsreihe gefundenen Werte bestätigen die Literaturangaben für anorganisches Phosphat:

2. Methodik

2.1 Bemerkungen zur Mikroliteranalyse

Im Gegensatz zu herkömmlichen Methoden, bei denen für eine Analysengang 0,1 bis mehrere Milliliter Untersuchungsgut benötigt werden, kommen bei der Mikroliteranalyse Probenmenge von 10 bis 100 Mikrolitern zum Einsatz ($1000\mu\text{L} = 1\text{ ml}$). In der Genauigkeit dieser Technik zum herkömmlichen Milliliterverfahren ist praktisch kein Unterschied festzustellen (11). Die Mikroliteranalyse hat sich besonders in der Pädiatrie durchgesetzt, da hier Blut oder Serum nur in begrenzten Mengen zur Verfügung steht. Voraussetzung sind geeignete Reagensgefäße und Geräte, die heute jedoch im Handel erhältlich sind.

2.2 Beschreibung des Untersuchungsanges

Die Untersuchungen wurden an ausgewählten rekonvaleszenten Kindern aus dem stationären Krankengut der Universitäts-Kinderklinik Gießen durchgeführt. 100 Kinder aller Altersklassen bis zum 14. Lebensjahr wurden insgesamt 142 intravenösen Phosphatbelastungen unterzogen. 74 Kinder wurden einmal belastet, an 13 Kindern wurden Doppelbelastungen durchgeführt, 15 Kinder wurden mehrfach vor und nach Vitamin- D_3 -Gabe untersucht, davon acht Früh- und Neugeborene, die noch kein D_3 bekommen hatten.

Um vergleichbare Ergebnisse unter Berücksichtigung der angegebenen und selbst ermittelten Tagesschwankungen der Phosphatkonzentration im Serum (32) zu erhalten, wurden die Untersuchungen jeweils zur gleichen Tageszeit morgens zwischen 8 und 9 Uhr durchgeführt. Ältere Kinder waren seit dem Vorabend nüchtern, Säuglinge erhielten die letzte Nahrung vier

$$PL = \Delta' \cdot c^*$$

Δ' = rel. Verteilungsvolumen

c^* = Konz. zur Zeit t

Neben der Größe des Pools interessiert bei endogenen Stoffen auch die pro Zeiteinheit in den Verteilungsraum eintretende und daraus wieder verschwindende Menge der betreffenden Substanz, d.h. der metabolische Durchfluß (Transfer, turnover), der sich nach DOST entsprechend der Beziehung (6)

$$Tf = k_2 \cdot Pl$$

ergibt.

Es war nun Aufgabe, diese Stoffwechselstandardgrößen, nämlich

Eliminationshalbwertszeit,
relatives Verteilungsvolumen,
leicht austauschbarer Pool und
Transfer

für das anorganische Phosphat bei Kindern verschiedener Altersgruppen zu errechnen, um daraus eventuell Schlüsse auf ein gesetzmäßiges altersabhängiges Verhalten von Stoffwechselvorgängen zu ziehen.

$$V = \frac{D}{c_0}$$

V = Verteilungsvolumen

D = Dosis

c₀ = fiktive Anfangskonzentration (mg%)

errechnet werden kann. Bezieht man das Verteilungsvolumen auf das Körpergewicht, erhält man den sogenannten Distributionskoeffizienten Δ' (6) :

$$\Delta' = \frac{D/kg}{c_0 - c^*}$$

c₀ - c* = fiktive Anfangskonzentration abzüglich der Konzentration im steady state (Nüchtern-Konzentration)

Substanzen, die sich gleichmäßig nach intravenöser Applikation in definierten Kompartimenten verteilen, lassen mit Hilfe dieser Formel einen Schluß auf die Größe der betreffenden Kompartimente zu (10).

Bei anderen Stoffen mit irregulärer Verteilung kann das errechnete Verteilungsvolumen sogar größer als das Körpervolumen werden, wenn z.B. eine Anreicherung des Stoffes in irgendwelchen Geweben, Strukturen oder Organen stattfindet.

Der Bestand einer Substanz im Verteilungsvolumen errechnet sich als sogenannter "leicht austauschbarer Pool" nach der Beziehung (6) :

- $c = c_0 \cdot e^{-k_2 t}$
 $c^* =$ Konzentration zur Zeit t
 $c_0 =$ fiktive Konzentration im Serum zur Zeit $t=0=$
 Versuchsbeginn
 $k_2 =$ Eliminationskonstante
 $t =$ Zeit
 $e =$ Basis des natürlichen Logarithmus

c_0 stellt einen fiktiven Wert dar, der sich ergeben würde, wenn sich zum Zeitpunkt des Versuchsbeginns bereits ein Diffusionsgleichgewicht zwischen Blut und Gewebe eingestellt hätte. Die Eliminationskurve stellt sich graphisch im halb-logarithmischen Raster als Gerade dar, auf der man sehr einfach die Zeit ablesen kann, in der die Konzentration um die Hälfte absinkt. Diese Zeit wird als Eliminationshalbwertszeit t_{halb} bezeichnet und dient als Maß der Eliminationsgeschwindigkeit. Aus der Eliminationshalbwertszeit errechnet sich als reziproker Wert die Eliminationskonstante k_2 , die die Umsatzgeschwindigkeit angibt (6) :

$$k_2 = \frac{\ln 2}{t_{\text{halb}}}$$

In der Eliminationshalbwertszeit sind sämtliche Eliminationsvorgänge pauschal enthalten. Es spielt keine Rolle, wohin oder auf welche Weise die betreffende Substanz ausgeschieden wird. Eine weitere wichtige Stoffwechselstandardgröße ist das Verteilungsvolumen, das nach der Beziehung (6) :

gegenbringen muß, deutet andererseits aber auch die Schwierigkeiten an, diese Fraktion mit klinischen Untersuchungsmethoden exakt zu erfassen.

Nachdem zur Bestimmung der Umsatzdaten für verschiedene endogene Stoffe, wie z.B. für Glukose, Eisen, Bilirubin, Ascorbinsäure, Tryptophan und Wasser erfolgreich die DOST'sche Methode angewandt wurde, schien es auch möglich, mit diesem Verfahren den Umsatz des Phosphats beim Kind zu bestimmen, und zwar den des anorganischen Serumphosphats. Diese Annahme bestätigte sich und es ergab sich nun die Aufgabe, Daten sozusagen als Norm- und Basiswerte des Phosphatumsatzes beim Menschen überhaupt und in Abhängigkeit vom Lebensalter zu erarbeiten. Bei der engen Verknüpfung des Phosphat- mit dem Kalziumstoffwechsel war es außerdem interessant, das Verhalten des anorganischen Phosphats bei verschiedenen mit dem Kalzium-Stoffwechsel zusammenhängenden Erkrankungen zu untersuchen, sowie den vermuteten direkten oder indirekten Einfluß des Vitamin D auf den Phosphatstoffwechsel zu prüfen.

1.4 Die Ermittlung der Stoffwechselstandardgrößen

Wie schon eingangs ausgeführt, bedeutet jedes Einbringen eines Stoffes in das offene System des Organismus eine Störung des Fließgleichgewichtes (steady state), die an der Veränderung des Blutspiegels (c^*) gemessen werden kann.

Nach Resorption und Verteilung im Lösungsraum werden nicht reaktive Stoffe gesetzmäßig im Sinne einer Exponentialfunktion eliminiert. Nach DOST gilt (6) :

Heilung von Knochenbrüchen, D-Hypervitaminose, Hypoparathyreoidismus und bei toxischem Eiweißzerfall beobachtet (19). Eine Verminderung des anorganischen Phosphats kann man bei florider Rachitis, Osteomalacie, Hyperparathyreoidismus und alimentärer Hypoglykämie unter Insulinwirkung finden.

Im Gegensatz zum Gesamtphosphorgehalt in Vollblut und Plasma zeigt das anorganische Phosphat, wie bereits erwähnt, einen altersabhängigen Abfall von der Säuglingszeit bis zur Pubertät (35), (Tab. 2):

Fraktion	Säugling	Kleinkind	Schulkind
Gesamtphosphat			
Vollblut mg%	38,9	38,6	40,4
Plasma mg%	15,0	14,3	15,1
Säurelösli. Phosphat			
Vollblut mg%	21,0	20,8	20,3
Anorgan. Phos.			
Vollblut mg%	4,46	3,10	3,02
Plasma mg%	5,50	4,17	3,91
	(4,40 - 6,40)	(3,57 - 4,87)	(3,17 - 5,12)

Tab. 2: Altersabhängiges Verhalten der verschiedenen Phosphatfraktionen in Blut und Plasma

Die Verzahnung des anorganischen Phosphats mit sehr vielen Prozessen im intermediären Stoffwechsel begründet einerseits das besondere Interesse, das man dieser Phosphatfraktion ent-

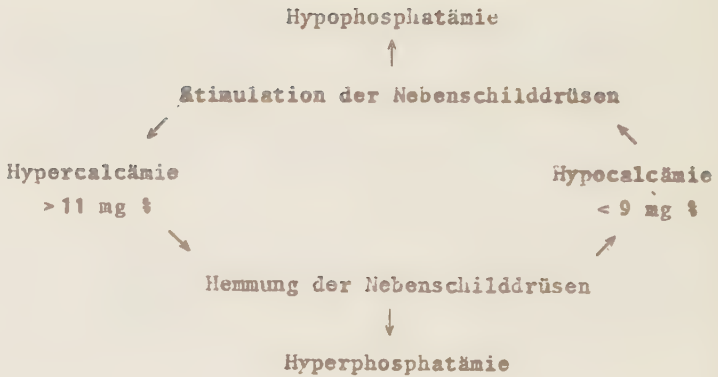


Abb. 1: Die Regulation der Calciumkonzentration durch die Nebenschilddrüsen (negativer feed-back-Mechanismus und die Verknüpfung der Regulation der Phosphatkonzentration durch den Aktivitätszustand der Nebenschilddrüsen . (nach G. SCHWARZ, 29))

1.3 Fragestellung

Klinisch am interessantesten ist das anorganische Phosphat im Serum. Es bildet gleichsam einen Pool für die verschiedenen Phosphatumsätze im Organismus und spielt ausserdem als Phosphatpuffer durch Verschiebung von HPO_4^{--} zu H_2PO_4^- für die Saureausscheidung durch die Nieren eine große Rolle.

Die Menge des anorganischen Phosphats geht dem Phosphatasegehalt parallel (30), ausserdem zeigt sich beim Kind eine jahreszeitliche Schwankung, nämlich steigende Werte im Frühjahr und sinkende Werte im Winter (26).

Eine Erhöhung des anorganischen Phosphats im Serum hat man bei Muskelarbeit, Tetanie, ausheilender Rachitis, Nephritide

Parathormon, Vitamin D und ein weiteres Hormon der Nebenschilddrüsen, das Calcitonin, entfalten ihre hauptsächlichste Wirkung am Knochen: durch Parathormon wird durch Einfluß des Vitamin D Kalzium aus dem Skelett freigesetzt, Calcitonin hemmt den Kalzium-Austritt aus dem Knochen, Vitamin D alleine ist für den Verkalkungsvorgang der Knochenmatrix notwendig (31).

In zu hoher Dosierung führt Vitamin D allerdings umgekehrt zur Kalzium-Mobilisierung. Bei diesen Vorgängen am Skelett werden Kalzium und Phosphat in gleichem Sinne und abhängig voneinander beeinflusst, während im extrazellulären Flüssigkeitsraum weder ihre Konzentrationen noch deren Veränderungen streng gekoppelt sind. Die Kalzium-Konzentration im Plasma wird äußerst konstant gehalten, dagegen sind vom Phosphat sowohl ein Tages-Rhythmus mit Minimum gegen Mittag und Anstieg der Konzentration im Laufe der Nacht (32) bekannt, als auch Schwankungen im Verlaufe des Lebens. Bei Früh- und Neugeborenen finden sich relativ hohe Werte, die bis zum Erwachsenenalter kontinuierlich abnehmen (2).

Verantwortlich für die Nüchternphosphatkonzentration im Plasma ist die Funktion der Nebenschilddrüse, d.h. der Effekt des Parathormons auf die tubuläre Phosphatrückresorption, wobei die Phosphatfiltration unbeeinflusst bleibt.

Die Zusammenhänge zwischen Plasmakalziumkonzentration, Nebenschilddrüsenfunktion und Plasmaphosphatkonzentration veranschaulicht das folgende Schema:

wird tubulär rückresorbiert. Von wesentlicher Bedeutung für die Phosphatausscheidung ist das in den Nebenschilddrüsen gebildete Parathormon, das die Rückresorption hemmt. Eine vermehrte Parathormonaktivität führt also zur Phosphatdiurese, eine verminderte Aktivität hemmt die Phosphatausscheidung.

THALASSINOS und Mitarb. (33) fanden eine Beziehung zwischen Serum-Phosphat und Urinphosphat-Kreatinin-Quotient. Beim Kind liegen im Vergleich zum Erwachsenen eine hohe Serum-Phosphat-Konzentration und eine relativ niedrige Phosphatausscheidung im Urin vor. Die Ursache dieser Tatsache suche sie nicht in mangelnder Phosphataufnahme, vielmehr in einer verstärkten tubulären Rückresorption für Phosphat, die sehr wahrscheinlich auf die erhöhte Aktivität des Wachstumshormones zurückzuführen ist.

Noch umstritten ist eine beim Huhn nachgewiesene tubuläre Phosphat-Sekretion (7).

Die Phosphatclearance ist analog dem Verhalten anderer tubulär reabsorbierter Substanzen abhängig von der Höhe des anorganischen Plasmaphosphats, von der glomerulären Filtrationsrate, von der prozentualen Rückresorption des filtrierten Phosphats und vom tubulären Rückresorptionsmaximum für Phosphat.

1.2 Bemerkungen über die Regulation des Phosphatstoffwechsels und seine Beziehung zum Kalziumstoffwechsel

Die Regulation des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels wird durch Darm, Skelett und Niere als Endorgane vollzogen, wobei der Regelmechanismus den Einflüssen des Parathormons, des Vitamins D, des Cortisons und des Schilddrüsenhormons unterworfen ist (35).

Umsetzungen über phosphorylierte Zwischenprodukte verlaufen. Der Austausch des Phosphats zwischen den einzelnen Kompartimenten, der Transport vom Resorptionsort zu den Bedarfsstellen und andererseits der Transport zum Eliminationsorgan findet durch das Blut statt. Neben anorganischen Phosphorverbindungen, die wohl die eigentliche Transportform darstellen, finden sich im Serum auch organische Verbindungen.

Auf Grund des analytischen Verhaltens unterscheidet man im Serum folgende Phosphorfraktionen (19):

Gesamtphosphor

"säurelöslicher Phosphor"		"säureunlöslicher Phosphor"
im Serumfiltrat nach Trichloressigsäureextraktion		im Rückstand des extrahierten Blutes
Anorganischer Phosphor (Phosphationen)	Phosphorsäureester a) Nucleotide b) Phosphorsäureester c) Phosphate	Organischer Phosphor a) Phosphatidphosphor oder Lipide (ätherlöslich.) b) Eiweißphosphor

Die Ausscheidung des Phosphats erfolgt abgesehen von mit dem Stuhl ausgeschiedenem nicht resorbiertem Nahrungsphosphat hauptsächlich über den Harn als primäres und sekundäres Natriumphosphat ($\text{H PO}_4^{--} / \text{H}_2\text{PO}_4^-$).

Anorganisches Phosphat ist fast vollständig ultrafiltrierbar, etwa 5 Prozent davon werden ausgeschieden, der Rest

<u>Erwachs.</u>	<u>Kind</u>	<u>Jugendl.</u>
0,9 g	1,3 g	1,3 g

Tab. 1: Phosphattagesbedarf in verschiedenen Lebensaltern (24)

Die Resorption erfolgt im Dünndarm, nachdem die organischen Phosphatverbindungen vor allem durch Darmphosphatasen gespalten wurden. Eine enge Verknüpfung des Phosphats mit dem Kalziumstoffwechsel kommt bereits in der Beeinträchtigung der Phosphatresorption durch Mangel an Vitamin D und der damit verbundenen Kalziumresorptionsstörung zum Ausdruck. Der genaue Mechanismus der intestinalen Phosphatresorption und der Einfluß des Vitamins D und des Parathormons auf diesen Vorgang sind jedoch noch nicht endgültig geklärt.

Die Mehrzahl der Autoren nimmt eine Diffusion des Phosphats durch die Darmwand an (8). Aber auch ein aktiver Transport gegen ein Konzentrationsgefälle wird von anderer Seite diskutiert (15).

Im erwachsenen Organismus finden sich etwa 800 g Phosphor, davon 80 Prozent in Knochen und Zähnen, vorwiegend als Hydroxylapatit $(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)$, 20 bis 33 Prozent liegen intrazellulär als zumeist organisch gebundener Phosphor vor, nur circa ein Prozent findet sich als anorganisch Phosphat in den Körperflüssigkeiten (21).

Zwischen den intrazellulären organischen Phosphorverbindungen und dem extrazellulären anorganischen Phosphat herrscht ein reger Austausch. Im intermediären Stoffwechsel spielen Phosphorsäureverbindungen eine dominierende Rolle, da viele

Das säurelösliche Phosphat findet sich normalerweise im Blut in einer relativ konstanten Konzentration, die sich als Resultante aus linearem Zufluß und konzentrationsabhängigem Abfluß einstellt. Es liegt also ein Fließgleichgewicht oder steady state (BURTON, aus DOST, 5) vor. Eine intravenöse Belastung mit anorganischem Phosphat führt zur Störung dieses Fließgleichgewichtes, die vom Organismus eliminiert werden wird. Das Studium der Konzentrationsverlaufskurve nach intravenöser Belastung, d.h. der Kurve der Erhöhung über die Nüchternkonzentration liefert uns Aussagen über die Eliminationsgeschwindigkeit, über die Größe des Verteilungsvolumens, über den Bestand der Substanz im sogenannten leicht austauschbaren Pool, sowie über die Größe des metabolischen Durchflusses, des Umsatzes durch das Blut.

1.1 Bedeutung, Vorkommen und Verhalten des Phosphats im Organismus

Phosphorverbindungen finden sich in allen Körperzellen, Körperflüssigkeiten und in fast allen natürlich vorkommenden Nahrungsmitteln. Die Aufnahme erfolgt zum größten Teil in Form des organisch gebundenen Orthophosphats mit der Nahrung. Der Säugling bezieht Phosphat aus der Milch, wobei Kuhmilch reichhaltiger daran ist als Frauenmilch. Der tägliche Bedarf an Phosphor liegt beim Kind und Jugendlichen deutlich höher als beim Erwachsenen (Tab. 1), was sich zwanglos mit der höheren Einbaurate in anorganische Knochen-substanzen des wachsenden Organismus erklären läßt.

Phosphatumsatz beim Kind

1. Einführung

Der Phosphatumsatz spielt im Intermediärstoffwechsel eine außerordentlich wichtige und sehr komplexe Rolle. Der Versuch einer umfassenden Darstellung der Fakten und Probleme des Phosphatstoffwechsels im Kindesalter würde den Rahmen dieser Arbeit bei weitem überschreiten. Es schien jedoch von Interesse, den Umsatz der Schlüsselsubstanz des Phosphatstoffwechsels, nämlich des anorganischen Phosphats durch das Blut nach dem von DOST eingeführten Prinzip zu bestimmen und die altersabhängigen Normalwerte zu erarbeiten und zu diskutieren.

Vor etwa 20 Jahren kam DOST (5) zu einer neuartigen Betrachtungsweise von Konzentrationsverläufen inkorporierter körperfremder oder körpereigener Substanzen im Blut. Er entdeckte die mathematisch faßbare Gesetzmäßigkeit der zugrunde liegenden Naturvorgänge und prägte für diese neu entstehende Lehre von der Auseinandersetzung des Organismus mit dem einverlebten Stoff den Begriff der Pharmakokinetik (4).

Der Organismus wird hierbei als offenes System betrachtet, dessen Gleichgewicht durch das Einbringen einer Substanz gestört wird. Jede Störung dieses Gleichgewichtes wird vom Organismus durch die sofort einsetzende Elimination des einverlebten Stoffes behoben. Da das Blut in erster Linie dem Transport und Austausch der Stoffe dient, und da es uns relativ leicht zugänglich ist, bietet es sich geradezu zum Studium dieser Vorgänge an. Die Elimination eines Stoffes erfolgt in der Regel proportional zu seiner Konzentration.

4. Phosphat-Belastungen an ausgewähltem Krankengut	
4.1 Rachitische Kinder	36
4.11 Angaben im Schrifttum	36
4.12 Eigene Ergebnisse	38
4.13 Phosphat-Belastung nach Vigantolgabe	39
4.2 Weitere Phosphat-Belastungen	41
5. Diskussion	42
6. Zusammenfassung	48
7. Literaturverzeichnis	50
8. Anhang (Tabellen)	55
9. Lebenslauf	

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	1
1.1 Bedeutung, Vorkommen und Verhalten des Phosphats im Organismus	2
1.2 Bemerkungen über die Regulation des Phosphatstoffwechsels und seine Beziehung zum Kalziumstoffwechsel	5
1.3 Fragestellung	7
1.4 Die Ermittlung der Stoffwechselstandardgrößen	9
2. Methodik	
2.1 Bemerkungen zur Mikroliteranalyse	13
2.2 Beschreibung des Untersuchungsganges	13
2.3 Die Phosphatbestimmung	19
2.31 Die Streuung der Einzelwerte	22
2.32 Wiederfindungsversuche	23
2.4 Reproduzierbarkeit der Stoffwechselstandardgrößen	24
3. Ergebnisse	
3.1 Gliederung des Untersuchungsgutes	26
3.2 Verlauf der Konzentrationskurven	27
3.3 Statistische Auswertung der Ergebnisse	27
3.4 Besprechung der Ergebnisse	28
3.5 Pathologische Abweichungen	33

Dekan:

Prof. Dr. med. H.G. Lasch

Referent:

Prof. Dr. med. E. Glatke

Korreferent:

Prof. Dr. H.-D. Cremer

Aus der Kinderklinik
der Justus Liebig - Universität Giessen
Direktor: Professor Dr. med. F.H. Dost

DER PHOSPHATUMSATZ BEIM KIND

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät
der
Justus Liebig - Universität
Giessen

vorgelegt von
Edda Müller, geb. Thieme
aus Breslau

Giessen 1971

Die Regressionsgleichung der Werte für Ferse und Vene lautet nach der gültigen Formel

$$y = bx + a$$

$$y = 1,01 - 0,02$$

wobei x = Werte für Ferse

y = Werte für Vene

Da b gegen 1 geht und a gegen 0, ergibt sich der Idealfall, daß $y = x$, so daß die Meßwerte Ferse-Vene fast vollständig übereinstimmen.

Das aus der Ferse bzw. Fingerbeere mittels Lanzettenstich gewonnene Blut wurde nach Verwerfen des ersten Tropfens direkt in ein verschließbares 400 μ l fassendes Polyäthylenreaktionsgefäß (Beckman-Mikroliter-System) aufgefangen und vor dem Zentrifugieren etwa zwei Stunden stehengelassen. Zentrifugiert wurde in der zugehörigen Zentrifuge (Beckman-Mikrofuge). Sämtliche Laboruntersuchungen wurden anschließend durchgeführt, da sich bei längerem Stehenlassen einer Blutprobe unsystematische Abweichungen ergeben hatten.

Um das Vorgehen bei der Ermittlung der Stoffwechselstandardgrößen für das anorganische Phosphat zu veranschaulichen, sei ein Beispiel aus dem Versuchsprotokoll mit graphischer Darstellung und Berechnung gebracht (Abb. 2).

Die angegebenen Extinktionen sind jeweils Mittelwerte aus Doppelbestimmungen. Nach Abzug des Reagentien- und Serumleerwertes wurde an Hand der bekannten Phosphatkonzentration eines industriellen Standards (Lab-Trol) für jeden Wert die Phosphatkonzentration in mg pro 100 ml berechnet und im halblogarithmischen Raster gegen die Zeit aufgetragen. Die Punkte ließen sich in der Regel zwanglos zu einer Geraden verbinden, auf der bei Verlängerung bis zum Zeitpunkt $t = 0$ (Versuchsbeginn) die fiktive Ausgangskonzentration abzulesen war, und auf der durch einfaches Abgreifen die Eliminationshalbwertszeit erhalten werden konnte. Aus diesen Werten und der verabreichten Dosis pro kg Körpergewicht ließen sich weiterhin

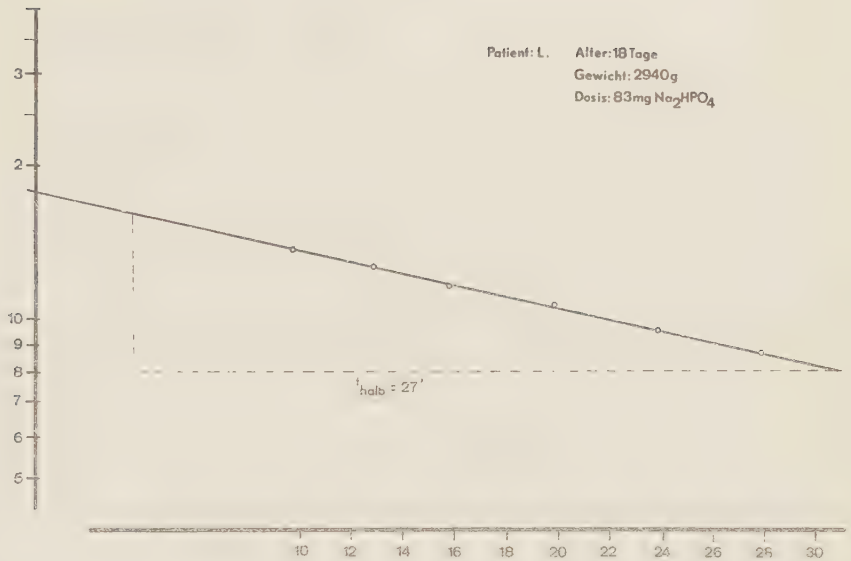
die Eliminationskonstante k_2

das relative Verteilungsvolumen

der leicht austauschbare Pool P_1 und

der Transfer T_f

errechnen.



t	E	E-Leerwert	mg%
0.00	0,234	—	—
9.55'	0,285	0,051	1,38
13.00'	0,280	0,046	1,25
15.55'	0,276	0,042	1,14
20.00	0,274	0,040	1,08
24.00	0,269	0,035	0,95
28.00	0,266	0,032	0,87

$$c_0 = 6,23 \text{ mg\%}$$

$$c_0 - c_p = 1,75 \text{ mg\%}$$

$$t_{\text{halb}} = 27' = 0,45 \text{ h}$$

$$k_2 = \frac{0,693}{0,45} = 1,54 \text{ h}^{-1}$$

$$D = 28,3 \text{ mg/kg KG}$$

$$\Delta' = \frac{D/k_2}{c_0 - c_p} = \frac{28,3}{1,75} = 1,61 \text{ ml/g}$$

$$PI = \Delta' \cdot c_p = 1,61 \cdot 0,0623 = 0,101 \text{ mg/ml}$$

$$TI = PI \cdot k_2 = 0,101 \cdot 1,54 = 155 \text{ mg/kg/h}$$

Abb. 2: Intravenöse Phosphatbelastung mit Meßwerten, graphischer Auswertung und Berechnung.

2.3 Die Phosphatbestimmung

Die Bestimmung der Phosphorsäure in biologischem Material kann nach verschiedenen Prinzipien erfolgen (19):

1. Fällung als Phosphormolybdänsäure und anschließende acidimetrische Bestimmung.
2. Fällung als Strychninphosphormolybdänsäure, die sich gravimetrisch oder titrimetrisch erfassen läßt.
3. Colorimetrische Bestimmung als Phosphormolybdänsäure, die durch Einwirkung eines Reduktionsmittels zu Molybdän-blau reduziert wird.

Die letztgenannte ist die technisch zuverlässigste Bestimmungsart, kleinste Phosphormengen können noch erfaßt werden. Auch in der vorliegenden Arbeit kam diese klinisch bewährte Methode in der Modifikation von FISKE und SUBBAROW (9) zur Anwendung.

Es kamen folgende Reagentien zur Verwendung:

1. Ammoniummolybdatlösung 5 %
2. Reduktionslösung: Kaliumpyrosulfit 25 % und 4-(Methylamino)-Phenolsulfat 0,2 %
3. Trichloressigsäure 20 %
4. Phosphorstammlösung, aus Kaliumdihydrogenphosphat 10 mg/l, von der durch Verdünnen Standards hergestellt wurden.

Der Analysengang war im einzelnen folgender:

	Serum	Blindprobe
Serum (μl)	50	-
Aqua dest. (μl)	-	50
Trichloressigsäure (μl)	200	200

30 sec. mischen (Rüttler), 1 - 2 min. zentrifugieren.
Der Überstand wird weiterverarbeitet.

Überstand (μl)	100	100
Ammoniummolybdat (μl)	200	200
Reduktionslösung (μl)	200	200

30 sec. mischen, nach genau 15 Minuten Extinktion in
Mikroküvette von 10 mm Schichtdicke bei 578 nm gegen
Wasser messen.

Außerdem lief bei jeder Untersuchung ein Ansatz mit einem
industriellen Kontrollserum bekannten Phosphatgehalts
(Lab-Trol) mit.

Von jeder Serumprobe wurde eine Doppelbestimmung angesetzt.

Die Phosphatbestimmung wurde mit Hilfe der Geräte des
Mikrolitersystems Eppendorf durchgeführt.

Um eine möglichst genaue Einhaltung der Arbeitsvorschrift
zu gewährleisten, wurde die Dauer der einzelnen Schritte
mittels Stoppuhr kontrolliert. Bei den beiden letzten Ar-
beitsgängen, dem Pipettieren der Reduktionslösung und dem
15 Minuten später anschließenden Photometrieren, wurden für

Jede Probe jeweils 30 Sekunden überschaut, so daß die Reduktionslösung in jeder Probe wirklich nur genau 15 Minuten zum Photometrieren einwirken konnte.

Wie ein Versuch mit einem Kontrollserum bekannten Phosphatgehaltes zeigte, ist der Farbkomplex nicht stabil. Er nimmt etwa über die Dauer einer halben Stunde an Intensität ab, um dann wieder abzufallen. Zur Ablesung wurde die Zeit von 15 Minuten nach Zugabe der Reduktionslösung gewählt, weil in Obereinstimmung mit dem Schrifttum Konzentration und Extinktion zu diesem Zeitpunkt regelmäßig in einem linearen Verhältnis standen. Die Eichkurve war bei diesem Vorgehen stets gerade. Es kam also darauf an, die angegebene Zeit genau einzuhalten (Abb. 3) :

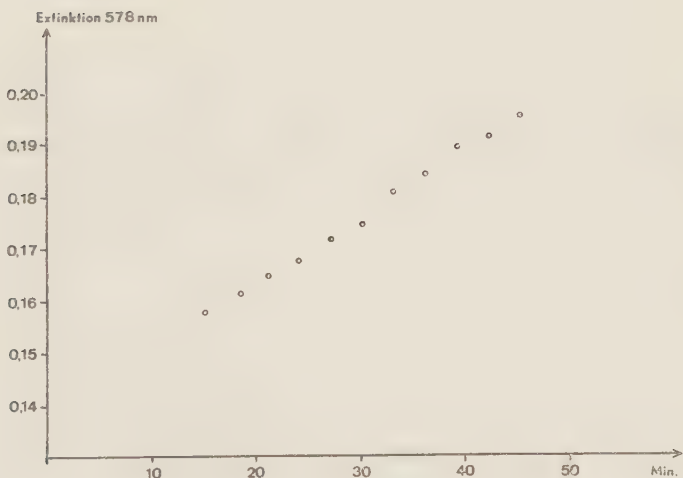


Abb. 3: Entwicklung des Farbkomplexes in Abhängigkeit von der Zeit.

Tab. 4 zur Abbildung 3

Entwicklung des Farblkomplexes in Abhängigkeit von
der Zeit (E = Extinktion)

<u>Zeit (min)</u>	<u>E (578 nm)</u>
15	0,152
18	0,161
21	0,165
24	0,168
27	0,172
30	0,175
33	0,181
36	0,185
39	0,190
42	0,191
45	0,196

2.31 Die Streuung der Einzelwerte

Zur Prüfung der Methode wurde aus einem Serumansatz zwanzigmal die Konzentration bestimmt. Die gefundenen Extinktionen wurden nach Abzug des Leerwertes nach folgender Formel statistisch ausgewertet (16) :

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - M)}{N}}$$

x = Einzelwert

$\sum x$ = Summe der Einzelwerte

M = arithmetisches Mittel

N = Anzahl der Werte

x-M = Abweichung vom Mittelwert

$\sum (x-M)^2$ = Summe der Quadrate der Abweichungen

Danach ist die Standardabweichung $s = \pm 0,001897$
 vom Mittelwert $\bar{x} = 0,139$

2.32 Wiederfindungsversuche

Bei der Bestimmung des Phosphatgehaltes im Serum wurde von der Voraussetzung ausgegangen, daß nach Fällung des Eiweißes mit Trichloressigsäure der gesamte Anteil des anorganischen Phosphats erfaßt wird. Um dies zu beweisen, wurden Parallelbestimmungen mit Lösungen bekannter Phosphatkonzentrationen in Wasser und Serum durchgeführt.

Durch Phosphatzusatz wird in einem Serum die Konzentration um genau zwei mg pro 100 ml bzw. ein mg pro 100 ml angehoben und mit wässriger Phosphatlösung mit einem Gehalt von zwei mg pro 100 ml bzw. ein mg pro 100 ml verglichen.

Von allen Lösungen wurden je 16 Parallelbestimmungen durchgeführt. War unsere Überlegung richtig, so mußten sich nach Abzug des Leerwertes von Wasser und Serum identische Werte für Phosphat ergeben, und es mußten am Ende der Versuchsserien im ersten Fall zwei mg pro 100 ml, im zweiten Fall ein mg pro 100 ml Phosphat in Wasser und Serum nach Leerwertabzug gefunden werden.

Folgende Werte wurden ermittelt:

A n s a t z		Ergebnis (Mittel aus je 16 Bst. mit Standardabweichung)	
1)	Wasser - 2 mg P	1,96 mg P	$\pm 0,079$
	Serum - 2 mg P	1,99 mg P	$\pm 0,024$
2)	Wasser - 1 mg P	1,05 mg P	$\pm 0,017$
	Serum - 1 mg P	1,03 mg P	$\pm 0,106$

Das Ergebnis zeigt, daß bei der Phosphatbestimmung im Serum das anorganische Phosphat voll erfaßt wird. Damit ist die Methode auch hinsichtlich der Wiederfindung brauchbar. Zur Frage, inwieweit der beobachtete Mittelwert signifikant vom theoretisch zu erwartenden Wert abwich, wurde noch der t - Test durchgeführt (27).

In allen Fällen war $t < 2,37$, was besagt, daß kein Unterschied zwischen beiden Werten nachzuweisen war.

Dies Ergebnis bestätigt auch die von THIELMANN und Mitarbeiter (34) über das anorganische Phosphat durchgeführten Untersuchungen: die Autoren fanden, daß das anorganische Phosphat im Serum eine einheitliche, freigelöste Fraktion ohne jegliche Eiweißbindung darstellt.

Interessant ist vielleicht noch die von W. BORGI und Mitarbeitern(3) beschriebene Tatsache, daß Direktmethoden für die quantitative Bestimmung von anorganischem Phosphat im menschlichen Serum niedrigere Werte liefern als entsprechende Verfahren mit Enteiweißung. Dieses Phänomen soll durch das von den Proteinmolekülen eingenommene Volumen hervorgerufen werden. Die Differenz zwischen direkter und indirekter Phosphatbestimmung ist allerdings so gering, daß sie für klinische Belange außer acht gelassen werden kann.

2.4 Reproduzierbarkeit der Stoffwechselstandardgrößen

Durch eine Reihe von Doppelversuchen beim gleichen Kind zeigte sich, daß für jeden Probanden innerhalb der biologischen Schwankungsbreite charakteristische und reproduzierbare Stoffwechselstandardgrößen existieren (siehe Tabelle im Anhang).

Bei vier Kindern (Nr. 53/55, 81, 82, 87 der Tabelle) fanden sich größere Differenzen bei der Eliminationshalbwertszeit und dem Transfer. Es waren dies Kinder mit noch nicht ausgeheilten Erkrankungen, bzw. handelte es sich bei Nr. 82 um ein mißgebildetes Neugeborenes. In den ersten Lebenstagen wurden ohnehin auch bei gesunden Kindern sehr stark streuende Werte gefunden.

3. Ergebnisse

3.1 Gliederung des Untersuchungsgutes

Die 100 Kinder, an denen intravenöse Phosphat-Belastungen durchgeführt wurden, gliedern sich folgendermaßen auf:

54 gesunde reife Kinder

25 Frühgeborene

21 kranke Kinder und Neugeborene, die einer Austauschtransfusion unterzogen worden waren.

Unter den kranken Kindern wurden speziell solche ausgewählt, bei denen eine Störung im Kalzium- und Phosphatstoffwechsel angenommen werden konnte. Die einzelnen Ergebnisse können den Tabellen (s. Anhang) entnommen werden, sie wurden nach Altersgruppen zusammengestellt. Das erste Trimenon wurde in folgende Altersgruppen unterteilt:

1 bis 9 Tage; 10 bis 20 Tage; 21 bis 30 Tage;
31 bis 60 Tage; 61 bis 90 Tage.

Des weiteren wurden die Altersgruppen von 3 bis 12 Monaten und 1 bis 14 Jahren getrennt aufgeführt.

3.2 Verlauf der Konzentrationskurven

In allen Fällen konnte ein exponentialer Abfall der Konzentration im Serum festgestellt werden, nachdem sich etwa 10 Minuten nach der Injektion ein Diffusionsgleichgewicht eingestellt hatte. Da die Phosphatbestimmung relativ stör-anfällig ist, wurden jeweils sechs Einzelwerte im Serum, die innerhalb von 30 Minuten nach der Injektion entnommen waren, im halblogarithmischen Raster aufgezeichnet. So konnte trotz zuweilen sich ergebender Schwankungen meist zwanglos eine Gerade konstruiert werden. Ausgesprochene Analysenfehler fielen auf, die Pehlwerte wurden eliminiert.

3.3 Statistische Auswertung der Ergebnisse

Die Normwerte für die einzelnen Altersgruppen wurden durch Mittelung jeder Stoffwechselstandardgröße bestimmt. Zu jedem gefundenen Wert wurde die Standardabweichung nach der Gleichung

$$s = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N}}{N - 1}}$$

berechnet. Wobei:

s = Standardabweichung

x = Einzelwert

Σ = Summe

N = Anzahl der Einzelwerte

Für die Stoffwechselstandardgrößen gelten folgende Bezeichnungen und Dimensionen:

Eliminationshalbwertszeit t_{halb} : Minuten
relatives Verteilungsvolumen : ml/g Körpergewicht
leicht austauschbarer Pool P_1 : mg/ml
Umsatz oder Transfer T_f : mg/kg/h

3.4 Besprechung der Ergebnisse

In Tabelle Nr. 5 wird die Größe der Eliminationshalbwertszeit t_{halb} in den verschiedenen Altersgruppen aufgeführt. Es fällt vor allem in den ersten Lebenstagen eine deutlich verlängerte Eliminationshalbwertszeit auf, die nach darauffolgender erheblicher Verkürzung sich schließlich in der Altersgruppe von 21 bis 30 Tagen auf das Niveau der bei älteren Kindern und Jugendlichen gefundenen Werte einpendelt. Die Frühgeborenen erreichen im Durchschnitt relativ schnell, nämlich mit 21 bis 30 Tagen, die Normwerte reifer Kinder. Ihre Werte streuen allerdings sehr stark. Das Verhalten der Eliminationshalbwertszeit in verschiedenen Altersgruppen wird in der Abbildung 4 graphisch dargestellt.

Tab. 5: Mittelwerte und Standardabweichungen s der Eliminationshalbwertszeit (EHWZ) bei reif und unreif geborenen Kindern.

(d = Tage; m = Monate; a = Jahre; n = Anzahl)

Reif geborene Kinder				Frühgeburten		
Alter	n	EHWZ	s	n	EHWZ	s
1- 9 d	6	38,63	3,94	2	23,6	2,1
10-20 d	10	16,13	6,21	6	24,21	9,8
21-30 d	5	24,84	5,19	6	27,35	13,0
31-60 d	4	21,72	5,3	12	23,25	6,42
61-90 d	6	24,25	6,9	1	24,2	-
3-12 m	17	23,68	9,2			
1-14 a	20	19,28	7,6			

Tab. 6: Mittelwerte und Standardabweichungen s des relativen Verteilungsvolumens bei reif und unreif geborenen Kindern.

Reif geborene Kinder				Frühgeburten		
Alter	n	s		n	s	
1- 9 d	6	1,61	0,44	2	1,46	0,45
10-20 d	10	1,23	0,31	6	1,39	0,34
21-30 d	5	1,26	0,17	6	1,31	0,17
31-60 d	4	1,11	0,19	12	1,10	0,29
61-90 d	6	0,97	0,21	1	1,01	-
3-12 m	17	0,99	0,41			
1-14 a	20	0,84	0,21			

Tab. 7: Mittelwerte und Standardabweichungen s des leicht austauschbaren Pools P1 bei reif und unreif geborenen Kindern.

(d = Tage; m = Monate; a = Jahre; n = Anzahl)

Reif geborene Kinder				Frühgeburten		
Alter	n	P1	s	n	P1	s
1- 9 d	6	0,11	0,04	2	0,09	0,03
10-20 d	10	0,08	0,02	6	0,10	0,03
21-30 d	5	0,07	0,01	6	0,09	0,00
31-60 d	4	0,07	0,01	12	0,07	0,02
61-90 d	6	0,06	0,01	1	0,06	-
3-12 m	17	0,05	0,02			
1-14 a	20	0,04	0,00			

Tab. 8: Mittelwerte und Standardabweichungen s des Transfers Tf bei reif und unreif geborenen Kindern.

Reif geborene Kinder				Frühgeburten		
Alter	n	Tf	s	n	Tf	s
1- 9 d	6	127	56,3	2	163	36,0
10-20 d	10	235	141,6	6	198	74,9
21-30 d	5	137	59,9	6	178	91,8
31-60 d	4	140	12,9	12	132	38,5
61-90 d	6	111	26,5	1	106	-
3-12 m	17	103	44,3			
1-14 a	20	89	24,8			

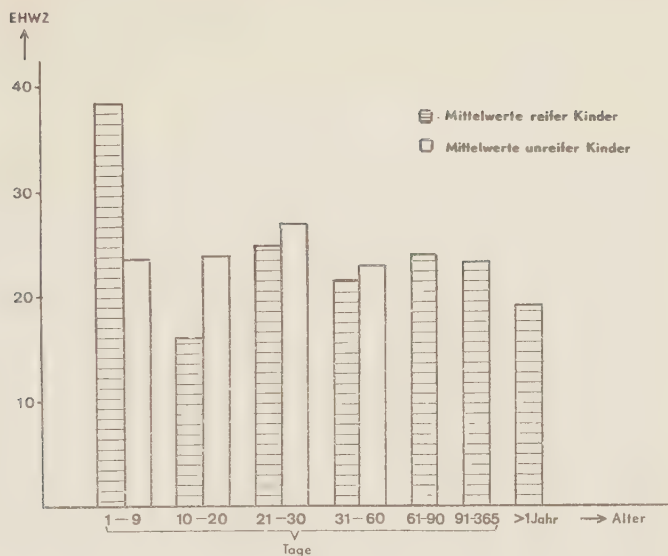


Abb. 4: Mittelwerte der Eliminationshalbwertszeit (EHWZ) bei reif und unreif geborenen Kindern.

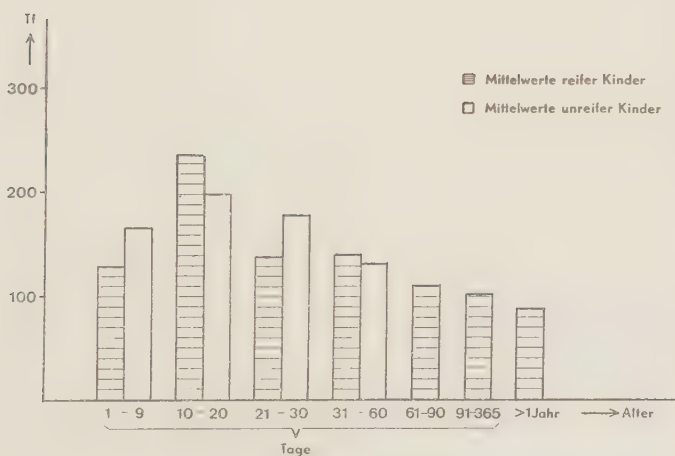


Abb. 5: Mittelwerte des Transfers (Tf) bei reif und unreif geborenen Kindern.

Entsprechend der verlangsamten Elimination in den ersten Lebenstagen ist die Größe des metabolischen Durchflusses oder Umsatzes in dieser Altersgruppe relativ niedrig gegenüber den Werten bis zur Gruppe von 31 bis 60 Tagen (s. Tabelle 8 und Abbildung 5). Bei den älteren Kindern ist der Transfer entsprechend dem geringeren Wachstum am kleinsten. Auffallend sind bei diesem Stoffwechselstandardwert die allgemein großen Streuungen. In der Altersgruppe von 10 bis 20 Tagen liegt die Standardabweichung s sowohl bei der Eliminationshalbwertszeit als auch bei den Umsatzdaten am höchsten. Bei Betrachtung der graphischen Darstellungen für die Eliminationshalbwertszeit und den Transfer fällt bei Frühgeborenen auf, daß für beide Stoffwechselgrößen die altersabhängigen Schwankungen nicht so ausgeprägt wie bei reifgeborenen Kindern sind. Eine Erklärung hierfür kann nicht gegeben werden.

Wie bereits eingangs erwähnt, ist das Verteilungsvolumen eine fiktive Größe (4), die aussagt, wie groß der Verteilungsraum sein würde, wenn bei der eingebrachten Dosis überall die im Serum gemessene Konzentration nachweisbar wäre.

Werden Verteilungsvolumina gemessen, die größer als das gesamte Körpervolumen sind, so ist anzunehmen, daß die Substanz sich nicht gleichmäßig verteilt, sondern daß sie an bestimmten Strukturen gespeichert wird. Bei den vorliegenden Ergebnissen findet sich bis zum Alter von 90 Tagen ein $\Delta' > 1$. (Tab. 6).

Diskutiert werden könnte hier vielleicht eine Anreicherung des Phosphats an aktiven Oberflächen der Erythrozyten oder aber auch eine rasche Anlagerung an Knochen oder knochenbildenden Strukturen. Über dieses Verhalten liegen noch keine eingehenden Untersuchungen vor, dieses Problem muß zunächst also offen bleiben.

Faßt man die Ergebnisse zusammen, so läßt sich als Wichtigstes abschließend feststellen, daß die Eliminationshalbwertszeit bereits in der Altersgruppe von 21 bis 30 Tagen nahezu den Normwert alterer Kinder und Jugendlicher erreicht, und daß sich der metabolische Durchfluß dazu entsprechend verhält.

Dieses Ergebnis gleicht auffallend den von GLADTKE und Mitarb. für den Glukoseumsatz gefundenen Daten (14), bei dem ebenfalls sehr rasch bereits in der Neugeborenenperiode der Umsatz den Wert älterer Kinder erreicht.

3.3 Pathologische Abweichungen

In der statistischen Auswertung bleiben stark vom Mittelwert abweichende Ergebnisse unberücksichtigt. Bei einigen Neugeborenen konnte z.B. überhaupt kein Abfall der Serumphosphatkonzentration gefunden werden. Bei der Suche nach der Ursache ergab sich meist eine plausible Erklärung für die Abweichung auf Grund der Diagnose oder der therapeutischen Maßnahmen.

Hier einige Beispiele (s. Tabellenanhang) :

Frühgeborene nach Inkubatoraufzucht (Nr. 56 u. 88) -
Eliminationshalbwertszeit verkürzt.

Frühgeborenes nach Seretis und Acc-76-Dauertropf (Nr.100) -
Eliminationshalbwertszeit verkürzt.

Zwei Kinder nach zwei bzw. drei Tagen zurückliegenden Austauschtransfusionen (Nr. 14 u. 25) -
keine konstruierbare Kurve.

Frühgeborenes mit starker Hyperbilirubinämie (Nr. 40) -
keine konstruierbare Kurve.

Frühgeborenes mit 29 Tage zurückliegender Austausch-
transfusion (Nr. 52) -
Eliminationshalbwertszeit verlängert.

Frühgeborenes mit acht Tage zurückliegender Austausch-
transfusion (Nr. 46) -
Transfer vermindert.

Generalisierte Krampfanfälle, Hypocalcämie (Nr. 83) -
Transfer erhöht, Eliminationshalbwertszeit verkürzt.

Abszedierende Pneumonie, BSG-Beschleunigung (Nr. 63) -
Eliminationshalbwertszeit verkürzt.

Dystrophie bei rezidivierender Dyspepsie (Nr. 60) -
Transfer vermindert, Eliminationshalbwertszeit verlängert.

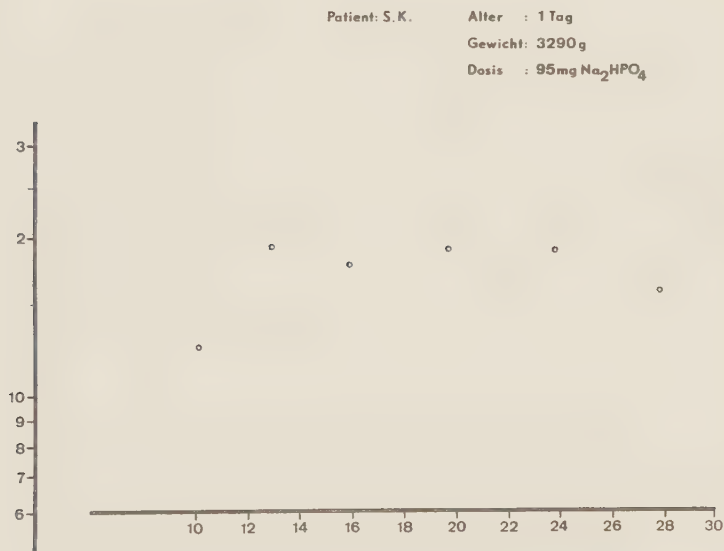
Bei drei Kindern wurde eine Phosphat-Belastung am ersten Lebenstag vorgenommen. In allen diesen Fällen ergab sich keine fallende Serumkonzentration, d.h. es konnte keine auswertbare Kurve konstruiert werden. Dieses Verhalten ist zunächst nur zu erklären, indem angenommen wird, daß der Phosphatstoffwechsel noch keinen Gleichgewichtszustand erreicht hat.

Ein Beispiel aus dem Versuchsprotokoll zeigt die bei einem einen Tag alten Kind gemessenen Serumkonzentrationen (s. Abbildung 6). Andere "Kurven" bei gleichaltrigen Neugeborenen verliefen ähnlich. Aus der niedrigen Anfangskonzentration nach 10 Minuten nach der Injektion geht hervor, daß

zu diesem Zeitpunkt das Diffusionsgleichgewicht noch nicht erreicht ist, wie es bei älteren Kindern die Regel ist.

Die unbefriedigenden Ergebnisse bei Kindern nach einer Austauschtransfusion werden verständlich, wenn man die durch Citratblut zustandekommende erhebliche Störung des Säure-Basen-Haushaltes mit den sicher resultierenden Rückwirkungen auf den Kalzium- und Phosphatstoffwechsel berücksichtigt.

Abb. 6: Kurvenverlauf bei einem ein Tag alten Kind



4. Phosphat-Belastungen an ausgewähltem Krankengut

4.1. Rachitische Kinder

4.11 Angaben im Schrifttum

Zahlreiche Untersucher stellten im Blut rachitischer Kinder einen Abfall sowohl des anorganischen Phosphatspiegels fest, als auch eine Verminderung der organisch-säurelöslichen Phosphatfraktionen. Bei der floriden Rachitis kann das anorganische Phosphat auf Werte von zwei bis drei mg pro 100 ml, ja sogar unter 1 mg pro 100 ml absinken. Nach Vitamin-D-Gabe oder Bestrahlung mit ultravioletem Licht steigt es als frühestes Zeichen der beginnenden Heilung schon 24 Stunden später an und hat nach fünf bis sieben Tagen den Wert gleichalter gesunder Säuglinge von vier bis sechs mg pro 100 ml erreicht (17, 20). Diese Veränderungen des anorganischen Phosphates machen die Rachitis im Rahmen der vorliegenden Arbeit zu einem besonders interessanten Versuchsgebiet. Die rachitische Hypophosphatämie wird von verschiedenen Autoren durch einen sekundären Hyperparathyreoidismus erklärt, der als Reaktion auf die durch Vitamin-D-Mangel und durch gestörte Kalzium-Resorption entstandene Hypocalcämie auftritt. Nach ALBRIGHT und SULKOWITCH (1) werden drei verschiedene Arten von Vitamin-D-Mangelrachitis unterschieden:

1. ohne kompensatorischen Hyperparathyreoidismus
(Kalziumspiegel niedrig, Phosphatspiegel normal)
2. mit kompensatorischem Hyperparathyreoidismus
(Kalziumspiegel normal, Phosphatspiegel niedrig)
3. unzureichend kompensierter Hyperparathyreoidismus
(niedriger Kalzium- und Phosphatspiegel)

Die Rolle des Vitamin D, genauer D₃ oder Cholecalciferol, ist z.T. bereits früher erwähnt worden und soll hier nochmals zitiert nach verschiedenen Autoren kurz zusammengefaßt werden (35) :

1. Begünstigung der Kalziumresorption im Dünndarm, indirekt auch der Phosphatresorption.
2. Der Einfluß des Parathormons auf den Kalziumtransport ist an die Anwesenheit von Vitamin D gebunden. Der Phosphattransport soll unabhängig von Vitamin D sein.
3. Vitamin D soll die Mineralisation in den Epiphysen fördern, andererseits bei unphysiologischer Dosierung kalziummobilisierend wirken. Es ist für die Bereitstellung einer verkalkungsfähigen Knochenmatrix verantwortlich.
4. Wichtig für unsere Untersuchungen war die Tatsache, daß durch Vitamin D die renale Phosphatclearance entsprechend dem Funktionszustand der Nebenschilddrüsen beeinflußt wird. Das heißt, bei Gesunden wird die Phosphatclearance überhaupt nicht beeinflußt, bei Vitamin-D-Mangelrachitis und Vitamin-D-resistenter Rachitis im Sinne einer verminderten P-Ausscheidung (18).

4.12 Eigene Ergebnisse

Im ganzen wurde bei acht Kindern im Alter von 68 Tagen bis zu vier Jahren mit mehr oder weniger manifesten rachitischen Zeichen eine intravenöse Phosphatbelastung durchgeführt. Gemäß der Einteilung von ALBRIGHT und SULKOWITCH fanden sich aus der ersten Gruppe (niedriger Kalziumspiegel, normaler Phosphatspiegel) drei Kinder, aus der zweiten Gruppe (Kalziumspiegel normal, Phosphatspiegel niedrig) ein Kind, aus der dritten Gruppe (niedriger Kalzium- und Phosphatspiegel) zwei Kinder, und zwei Kinder hatten sowohl einen normalen Kalzium- als auch Phosphatspiegel bei allerdings gesteigerter Aktivität der alkalischen Serum-Phosphatase. Bei den drei Kindern der ersten Gruppe (Nr. 66, 57, 43) fand sich, wie zu erwarten war, ein normgerechtes Verhalten des Phosphatumsatzes, das Kind aus der zweiten Gruppe (Nr. 51) wies einen relativ niedrigen Umsatz bei einer für das Alter über der Norm verlängerten Eliminationshalbwertszeit auf. Von den Kindern aus der dritten Gruppe konnte das eine (Nr. 71) erst fünf Tage nach Gabe von 10 mg Vigantol belastet werden. Es wies, wahrscheinlich durch das Vitamin D hervorgerufen, einen verringerten Transfer bei verlängerter Eliminationshalbwertszeit auf. Bei dem anderen Kind (Nr. 98) war der Umsatz vor Beginn therapeutischer Maßnahmen im Vergleich zu gleichaltrigen Kindern stark erhöht, und die Eliminationshalbwertszeit lag mit 8,2 Minuten weit unter der Norm. Nach 27-tägiger Behandlung mit Kalzan, Protovita, Cebion und ein mal 5 mg Vigantol wurde nochmals eine Phosphat-Belastung durchgeführt mit dem Ergebnis, daß die Eliminationshalbwertszeit und der Transfer sich weitgehend normalisiert hatten. In den Abbildungen 7 und 8 soll an Hand der beiden Eliminationskurven der eindrucksvolle Therapieerfolg graphisch veranschaulicht werden. Bei den letzten Kindern (Nr. 77 und 87), die sich offenbar nicht mehr im Stadium einer floriden Rachitis befanden, wurden noch im Normbereich liegende Stoffwechselstandardgrößen be-

obachtet. Zwei Tage nach Gabe von 5 mg Vigantol wurden beide nochmals belastet und wiesen dabei eine wesentliche Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und Verlangsamung des Transfers gegenüber den zuerst gefundenen Werten auf. Dieses Ergebnis würde die Wirkung des Vitamin D auf die Phosphatausscheidung bestätigen.

4.13 Phosphatbelastung nach Vigantolgabe

Zur weiteren Untersuchung der Vitamin-D₃-Wirkung wurden an acht reifen, gesunden und vier unreifen Kindern, von denen einige bisher noch kein Vitamin-D bekommen hatten, Phosphatbelastungen vor und nach oraler Gabe von 5 bzw. 10 mg Vigantol durchgeführt. Stets wurde am 2. Tag nach der Vitamin-D-Zufuhr der Phosphatumsatz bestimmt. Auch hier bestätigte sich die in der Literatur beschriebene Tatsache, daß bei Gesunden die Phosphatclearance durch Vitamin D nicht beeinflußt wird (s. Tabelle im Anhang).

Bei einem Kind (Nr. 68) fand sich eine deutliche Umsatzerniedrigung, wobei es sich hier um ein in der Entwicklung zurückgebliebenes mongoloides Kind handelte. Bei zwei reifen Kindern im Alter von 15 bis 22 Tagen, bzw. 11 bis 18 Tagen (Nr. 93, 97), die noch kein Vigantol bekommen hatten, fand sich ebenfalls ein Trend zur Umsatzverlangsamung, wobei die genaue Ursache dahingestellt bleiben mag. Möglicherweise lag hier bereits ein gewisser Vitamin-D-Mangel vor.

Patient: C. H.

Alter : $4\frac{4}{12}$ Jahre

Gewicht: 10,13 kg

Dosis : 285mg Na_2HPO_4

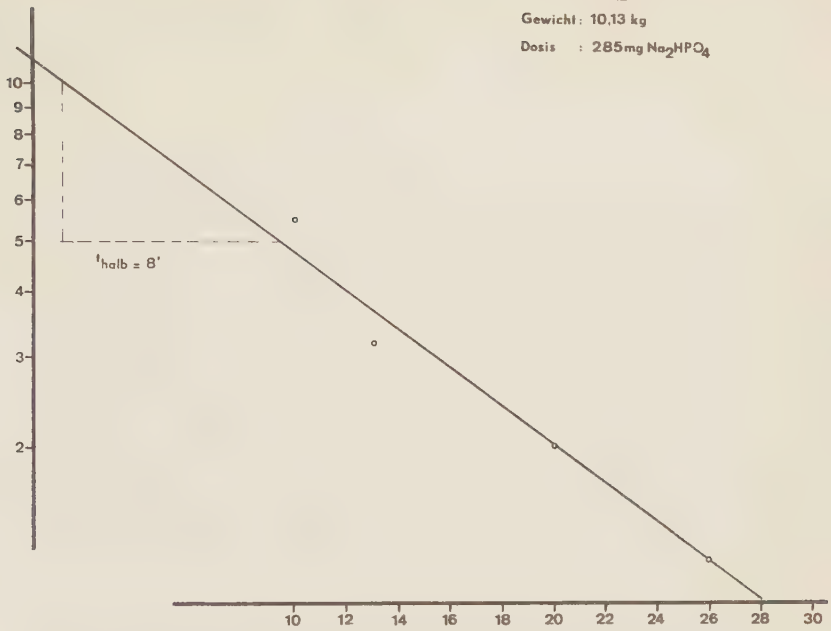


Abb. 7: Kurvenverlauf bei einem Kind mit manifesten rachitischen Zeichen.

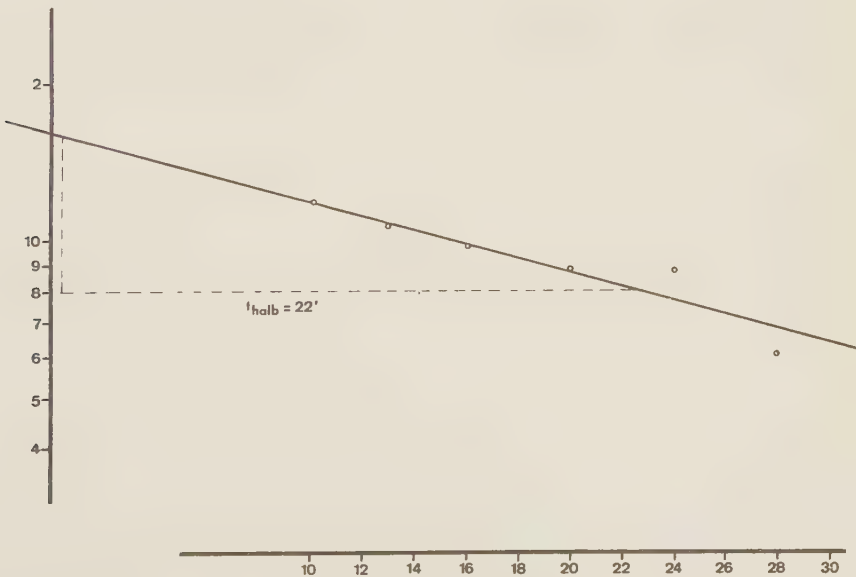


Abb. 8: Dasselbe Kind nach 4-wöchiger Behandlung.

4.2 Weitere Phosphat-Belastungen

Abschließend seien noch drei Versuche bei Kindern mit anderen Stoffwechselkrankheiten erwähnt. Bei dem Kind Nr. 79 lag die sehr seltene Erkrankung der Chondrodystrophia calcificans congenita vor. Bei diesem Leiden findet sich eine unregelmäßige generalisierte, fleckige Verkalkung des knorpeligen Skeletts, wobei es wie bei diesem Kind zu grotesker Verformung des nichtverkalkten Knorpels kommen kann. Vor der Phosphat-Belastung war bereits zweimal 5 mg Vigan-tol gegeben worden, so daß über das Ergebnis keine echte Aussage gemacht werden kann. Es lag im Normbereich alters-entsprechender Kinder.

Das zweite Kind (Nr. 85) hatte eine starke Hypocalcämie mit Erhöhung der alkalischen Phosphatase bei generalisierten Krampfanfällen. Hier fand sich ein erhöhter Phosphatumsatz. Bei dem dritten Kind (Nr. 32) lag eine generalisierte Muskelhypotonie wahrscheinlich bei Glykogenspeicherkrankheit vor. Hier wurde ein an der unteren Normgrenze liegender Phosphatumsatz festgestellt.

5. D i s k u s s i o n

Phosphat spielt im intermediären Stoffwechsel eine außerordentlich wichtige Rolle, quantitativ die größte Phosphatmenge dagegen ist in der anorganischen Knochensubstanz abgelagert.

Die anorganischen Phosphationen des Plasmas stehen in einem dynamischen Gleichgewicht mit dem Phosphat der übrigen extrazellulären Flüssigkeit, mit den intrazellulären organischen Phosphatverbindungen und mit der leicht austauschbaren Fraktion der Knochenphosphate (35). Das säurelösliche Serumphosphat bildet offenbar die Transportform des Phosphats im Körper und gleichzeitig einen Teil des rasch verfügbaren Phosphat-Pools. Es ist deshalb erlaubt, durch alleinige Bestimmung des anorganischen Serumphosphats Rückschlüsse auf die übrigen Phosphatfraktionen zu ziehen. Es läßt sich also durch Untersuchung des anorganischen Serum-Phosphatspiegels und seiner Kinetik ein Einblick in den Gesamtphosphatstoffwechsel gewinnen. Bei den verschiedenen pathologischen Veränderungen im Phosphatstoffwechsel sind nicht alle Fraktionen gleichmäßig oder gleichsinnig vermehrt oder vermindert. So ist zum Beispiel bei der Rachitis das anorganische Phosphat stärker vermindert als die Phosphatlipolide. Bei anderen Krankheitsbildern wurden andere Konstellationen beobachtet. Dennoch ist das anorganische Phosphat ein Indikator, wie die nachfolgende Tabelle aufzeigt:

Tab. 9: Phosphatfraktionen in Vollblut und Plasma von Kindern mit rachitogener Tetanie und Frühspasmophilie (Mittelwerte in mg%). Modifiziert nach WILLENBOCKEL (35).

Fraktion	Rachitogene Tetanie	Frühspasmo. philie	Normal
=====	=====	=====	=====
Gesamt-Phosphat			
Vollblut mg %	32,0	49,2	38,9
Plasma mg %	11,2	22,6	15,0
Säurelös.-Phosphat			
Vollblut mg %	19,5	26,0	21,0
Anorg. Phosphat			
Vollblut mg %	3,84	7,33	4,46
Plasma mg %	4,80	8,69	5,40
Ester-Phosphat			
Vollblut mg %	15,5	18,7	16,5
Lipoid-Phosphat			
Vollblut mg %	11,0	23,2	17,9
Plasma mg %	6,3	13,9	9,8

Die vorliegenden Untersuchungen sollen nicht einfach unterschiedliche Serumkonzentrationen des anorganischen Phosphats in verschiedenen Altersgruppen beschreiben, sondern es sollte das sich für das anorganische Phosphat einstellende Fließgleichgewicht im kindlichen Blut mit pharmakokinetischen Methoden untersucht werden. Dieses Fließgleichgewicht oder dieser steady state, auf den sich das anorganische Phosphat im Blut relativ konstant einstellt, ergibt sich aus linearem Zufluß und konzentrationsabhängigem exponentialen Abfluß (Elimination) (Abb. 9).

Wird der Zufluß größer, so steigt die Serumkonzentration an, oder aber die Eliminationsgeschwindigkeit nimmt zu. Umgekehrt muß bei vermindertem Zufluß die Serumkonzentration fallen oder die Elimination langsamer werden. Die Kenntnis der Größe des metabolischen Durchflusses (Transfer T_f) und der Eliminationskonstante k_2 bzw. der Eliminationshalbwertszeit gibt uns Aufschlüsse über jene Faktoren, die das Fließgleichgewicht aufrecht erhalten oder aber zu Veränderungen der Serumkonzentration führen, und gibt uns Aussagen über die Aktivität des Phosphatstoffwechsels in den verschiedenen Altersgruppen.

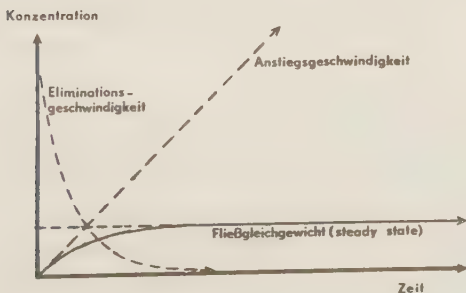


Abb. 9: Aus linearem Zufluß und exponentialen Abfluß stellt sich ein Fließgleichgewicht ein.

Die Untersuchung der Stoffwechselstandardgrößen wurde in der vorliegenden Arbeit erstmalig für das anorganische Phosphat durchgeführt. Bekannt waren bisher ein im Säuglingsalter im Vergleich zu älteren Kindern erhöhter Spiegel des anorganischen Phosphats im Blut und Serum, was bestätigt werden konnte, sowie eine bei Neugeborenen relativ niedrige renale Clearance für anorganisches endogenes Phosphat. Die letztere Tatsache wird zum Teil für die erhöhte Konzentration des anorganischen Serumphosphats bei Neugeborenen und Säuglingen verantwortlich gemacht (25).

Da zwischen der Eliminationskonstanten k_2 und der totalen Clearance nach DOST eine direkte Beziehung besteht, nämlich:

$$CL_{tot} = k_2 \cdot Vol$$

kommen wir durch Feststellung einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit in den ersten Lebenstagen ebenfalls zu dem Ergebnis, daß in diesem Lebensabschnitt die Clearance vermindert ist.

Die Ausscheidung des Phosphats erfolgt zu einem größeren Anteil über die Nieren. Deshalb kann man aus der Tatsache der verlangsamten Elimination in den ersten Lebenstagen bei erhöhtem Serumspiegel auf eine Unreife der Nierenfunktion schließen.

Mc CRORY und Mitarb. (23) bewiesen durch Untersuchungen an Neugeborenen einen Zusammenhang zwischen Parathyreoideafunktion und Nierenreife. Nach intravenöser Injektion von Parathyreoideapräparaten beobachteten sie ein promptes Ansteigen der renalen Phosphorausscheidung, die mit einem Abfall der Phosphatrückresorption verbunden ist. Sie schlossen daraus, daß die Erhöhung des endogenen Serumphosphats bei Neugeborenen auf eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate bezogen werden kann. Allem Anschein nach entwickelt sich jedoch

die Fähigkeit der Nieren zur Phosphatausscheidung wesentlich früher als andere Nierenleistungen (25).

So wurde z.B. für die Inulin-clearance eine Reifungszeit zwischen zehn Wochen und zwei Jahren beobachtet, dagegen naherten sich die bei Säuglingen im Alter von drei bis zwölf Wochen für die Phosphatclearance gefundenen Werte bereits den Werten Erwachsener. Diese Tatsache stimmt gut mit den von uns gefundenen Ergebnissen über die Altersverteilung der Stoffwechselstandardgrößen für Phosphat überein. Danach ergibt sich ebenfalls bereits für Kinder ab der vierten Lebenswoche eine Annäherung der Werte für die Eliminationshalbwertszeit an die Werte älterer Kinder und Jugendlicher. Die starke Verkürzung der Eliminationshalbwertszeit in der Altersgruppe von 10 bis 20 Tagen auf Werte, die sogar unter den bei Jugendlichen gemessenen liegen, könnte vielleicht als der überstürzte Beginn einer noch relativ unkontrollierten Exkretionsleistung der bisher funktionslosen Nieren gedeutet werden. Diskutiert werden könnte außerdem noch der Einfluß der sehr häufig Kindern dieses Alters gegebenen Nahrung, nämlich Vitamin-D-haltiger Fertigmilchkost (Humana I - Nahrung enthält pro 1000 ccm 400 E Vit. D₃).

An dieser Stelle soll noch kurz auf die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Phosphat-Belastungen nach Vitamin-D-Gabe eingegangen werden. Danach beeinflußt das Vitamin D den Phosphatstoffwechsel im Sinne einer Umsatzverlangsamung, und zwar speziell bei Kindern, bei denen eine Störung im Kalzium- und Phosphatstoffwechsel nachweisbar ist. Allerdings liegen noch zu wenig diesbezügliche Untersuchungen vor, um ein endgültiges Urteil bilden zu können.

Die Klärung dieser Zusammenhänge bedarf einer umfassenderen Studie.

Aus den altersbezogenen Daten für die Elimination und den Umsatz des Phosphats läßt sich ebenfalls das ableiten, was SALGE (28) 1912 auf Grund einer anderen Stoffwechselleistung beim Säugling gefunden hatte, nämlich das mehr oder weniger

schnelle Heranreifen und In-Gang-Kommen von Funktionen im Säuglingsorganismus. Damals prägte er den Begriff der "werdenden Funktion" von StoffwechsellLeistungen. Was er damals als erster praktisch nur vermuten konnte, bestätigte sich in der Folgezeit durch vielfache Untersuchungen.

beim Kinde konnte mit vergleichbaren Tests in den ersten Lebenswochen eine Reifung für die Elimination nachgewiesen werden unter anderem für folgende Stoffe:

Bromsulphalein, Bilirubin, Sulfonamide, Phenylbutazon (Leber), Inulin, Thiosulfat (glomeruläre Filtration), Phenolrot, Para-Aminohippursäure, Penicillin (tubuläre Sekretion) und anderes mehr (12).

Beim Glukoseumsatz (14) handelt es sich nach GLADTKE und Mitarb. um eine rasch reifende werdende Funktion. Es ließen sich noch viele weitere Beispiele für das Heranreifen von StoffwechsellLeistungen beim Neugeborenen und Säugling anführen. Das von DOST eingeführte Verfahren zur Bestimmung der Stoffwechselstandardgrößen verschiedener endogener Substanzen ist gerade in der Kinderheilkunde hervorragend geeignet, auf exakte und schonende Art und Weise Aussagen über StoffwechsellLeistungen zu erhalten. Die renale Clearance-Untersuchungen können bei Säuglingen wegen der Schwierigkeit, vollständige Urinmengen zu gewinnen, keine exakten Ergebnisse liefern. Eine andere sehr brauchbare Methode, nämlich die Untersuchung mittels radioaktiver Stoffe (Tracer-Technik), ist für die Pädiatrie nur mit größter Zurückhaltung anzuwenden, da jugendliches Gewebe in höherem Maße strahlungsempfindlich ist.

Diese Vorsicht gilt auch für Phosphat, da ^{32}P in die Gefahrenklasse II, nämlich mäßig gefährlich, einzustufen ist.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden erstmals Stoffwechselstandardgrößen für das anorganische Phosphat bei Kindern verschiedener Altersgruppen bestimmt, um einen Einblick in den Phosphatumsatz zu gewinnen. Das anorganische Phosphat im Serum stellt gleichsam eine Schlüsselsubstanz im gesamten Phosphatstoffwechsel dar, der Transport von Phosphat erfolgt in dieser Form durch das Serum, pathologische Änderungen dieser Fraktion sind stets mit entsprechendem Anheben oder Abfallen der Konzentrationen aller übrigen Phosphatverbindungen im Serum gekoppelt.

Nach dem von DOST angegebenen Verfahren wurden bei reifen und unreifen Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern und Schulkindern die Eliminationshalbwertszeit, das relative Verteilungsvolumen, der leicht austauschbare Pool und der Transfer für das anorganische Phosphat bestimmt. Bei der Messung des Serumphosphats kam die von FISKE und SUBBAROW (9) angegebene Phosphatbestimmung in einer Mikrolitermodifikation zur Anwendung. Die Brauchbarkeit der Methode wurde in einem Wiederfindungsversuch demonstriert. Wegen der bekannten Tagesschwankungen des Phosphat-Blutspiegels wurden die Untersuchungen jeweils zur selben Tageszeit, nämlich vormittags zwischen acht und neun Uhr an nüchternen Kindern vorgenommen. Injiziert wurde eine $1/15$ m Na_2HPO_4 -Lösung; die Dosis wurde auf das Körpergewicht bezogen. Bei wiederholten Phosphatbelastungen am selben Kind zeigte sich für den einzelnen Probanden eine gute Reproduzierbarkeit der einzelnen Stoffwechselstandardgrößen. Die Abweichungen der betreffenden Werte voneinander waren gering.

Für Neugeborene und Säuglinge ist ein hoher Serumspiegel für das anorganische Phosphat bekannt.

Die Untersuchungen ergaben in den ersten Lebenstagen eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit bei relativ vermindertem Transfer. Darauf folgt eine Periode mit beschleunigter Elimination und erhöhtem Umsatz, wahrscheinlich die Zeit, in der die vorher insuffizienten unreifen Nieren ihre Funktion der glomerulären Phosphatfiltration aufnehmen. Dieser Zeitpunkt liegt im Vergleich zur Dauer anderer Reifungsvorgänge der Nieren sehr früh. Ab der vierten Lebenswoche ähneln die Stoffwechselstandardgrößen denjenigen älterer Kinder und Jugendlicher. Der Umsatz nimmt entsprechend dem geringeren Wachstum bis zum zweiten Lebensjahr kontinuierlich ab.

Wichtig ist ferner die Tatsache, daß es bei Frühgeborenen keinen Unterschied in der Fähigkeit zur Phosphatausscheidung zu reifen Neugeborenen gibt.

Vor und nach Vitamin-D₃-Gaben durchgeführte Phosphat-Be-lastungen legten die Vermutung nahe, daß bei rachitischen Kindern durch Vitamin D₃ der Umsatz verringert wird. Dies würde die Untersuchungen verschiedener Autoren bestätigen, daß durch Vitamin D die Phosphatclearance je nach Zustand der Nebenschilddrüsen beeinflusst wird, nämlich bei Gesunden gar nicht, bei Rachitis im Sinne einer verminderten Ausscheidung.

7. Literaturverzeichnis

1. ALBRIGHT, F. and SULKOWITCH, H.W.:
The part played by secondary hyperparathyreoidism in the disordered calcium and phosphorus metabolism in rickets.
J. Chem. Invest. 17, 525 (1938)
2. BRUCK, E. und WEIN, D.H.:
Serum, calcium and phosphorus in premature and fullterm infants.
A longitudinal study in the first three weeks of life.
Am. J. Dis. Child. 90, 653 (1955)
3. BÜRGI, W., RICHTERICH, R., MITTELHOLZER, M.L.:
Der Einfluß der Enteiweißung auf die Resultate von Serum- und Plasmaanalysen.
Klin. Wschr. 45, 83 (1967)
4. DOST, F.H.:
Der Blutspiegel.
Gg. Thieme Verlag, Leipzig (1953)
5. DOST, F.H.:
Die Clearance.
Klin. Wschr. 27, 257 (1949)
6. DOST, F.H.:
Grundlagen der Pharmakokinetik (2.Aufl.)
Gg. Thieme Verlag, Stuttgart
7. DAVIDSON, D.G. and LEVINSKY, N.:
Effect of parathyreoidextract on renal excretion of phosphate in the chicken.
Fed. Proc. 16, 28 (1957)

8. FOURMAN, P.: Calcium metabolism and the bone.
Oxford: Blackwell Sci. Publ. 1960

9. FISKE, C.H. and
SUBBAROW, Y.: The colorimetric determination of
phosphorus.
J. biol. chem. 66, 375 (1925)

10. GLADTKE, E.: "Der Thiosulfatraum beim Kind"
Beih. zum Arch. für Kinderheilk., 54
F. Enke-Verlag, Stuttgart, 1966

11. GLADTKE, E.: Ärztl. Labor 10, 16 und 47 (1964)

12. GLADTKE, E.: Die Reifung von Stoffwechselfunktionen
beim Neugeborenen.
Med. Welt 21 (N.F.): 1305 (1970)

13. GLADTKE, E. und
STAMM, D.: Vergleich zwischen Kapillar- und
Venenblut.
Ref. z. klin. Chemie 3, 64 (1965)

14. GLADTKE, E., DOST,
F.H., RIND, H. und
v.HATTINGBERG, M.: "Glukoseumsatz beim Neugeborenen"
Dtsch.Med.Wschr. 93, 684 (1968)

15. HARRISON, H.E. and
HARRISON, H.C.: Intestinal transport of phosphate
Action of Vitamin D, Calcium and
Potassium.
Am. J. Physiol. 201, 1007 (1961)

16. HASELOFF⁴HOFFMANN: Kleines Lehrbuch der Statistik, 2. Aufl.
Verlag Walter de Gruyter & Co.,
Berlin 1965
17. HESS, A.F. and
MATZNER, M.J.: Rickets in relation to the inorganic
phosphate and calcium in maternal and
fetal blood.
Am. J. Dis. Child. 26, 286 (1923)
18. HÖVELS, O. und
REISS, D.: Physiologie und Stoffwechsel des
D-Vitamins.
Ergeb. Inn. Med. N.F. 11, 206 (1959)
19. HOPPE-SEYLER/
THIERFELDER : Handbuch der Physiologisch- und
Pathologisch-Chemischen Analyse,
10. Aufl., Bd. III/I, S. 159, Bd. V, S.15
Springer-Verlag, Berlin, Göttingen,
Heidelberg 1953
20. HOWLAND, J. and
KRAMER, B.: Calcium and phosphorus in the serum
in relation to rickets.
Am. J. Dis. Child. 22, 105 (1921)
21. HUNGERLAND, H.: Kalzium- und Phosphatstoffwechsel in:
Tannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und
der Stoffwechselerkrankheiten, 2. Aufl., 863
Gg. Thieme-Verlag Stuttgart 1957
22. KAPLAN, S.A. and
DEL CARMEN, F.T.: Quantitative ultramicroanalysis for the
clinical laboratory.
Pediatrics 17, 857 (1956)

23. Mc CRORY, W.W.,
FORMAN, C.W.,
Mc NAMARA, H. and
BARNETT, H.L.: Renal excretion of Phosphate in Newborn
Infants:
Observations in Normal Infants and in
Infants with Hypocalcemic Tetany.
Am. J. Dis. Child. 80, 512 (1950)
24. NETTER, H.: "Wasser- und Elektrolythaushalt".
aus Landois-Rosemann Lehrbuch des Physio-
logie des Menschen, 28. Aufl., 380
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1960
25. RICHMOND, J.B.,
KRAVITZ, H., SEGAR,
W. and WAISMAN, H.A.: Renal Clearance of Endogenous Phosphate
in Infants and Children.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 77, 83 (1951)
26. RUDDER, B.: Umschau 42, 1119 (1938)
27. SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden.
Springer Verlag, Berlin 1968
28. SALGE, D.: Mschr. Kinderheilkunde 5, 111 (1913)
29. SCHWARZ, G.: "Der Calcium- und Phosphatstoffwechsel"
Handbuch der Kinderheilkunde, Bd. IV, 316
Springer Verlag Berlin, Heidelberg,
New York (1966)
30. SCHEER, K. und
SALOMON, A.: Hb. der Kinderheilkunde, 103, 129 (1923)

31. SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie, S. 297
Gg. Thieme-Verlag Stuttgart 1970
32. STAMM, D.: Tagesschwankungen der Normalbereiche
diagnostisch wichtiger Blutbestandteile.
Verh. Dtsch. Ges. inn.Med. 73, 982 (1967).
33. THALASSINOS, N.C., Urinary Excretion of Phosphate in
LEESE, B., LATHAM, Normal Children.
S.C. and JOPLIN, G.F.: Arch. of Dis. in Childhood 45, 269 (1970)
34. THIELMANN, K., Ober die Einheitlichkeit des anorgani-
SCHULZE, M. und schen Phosphats im Blutplasma.
HOFMANN, G.: Acta biol. med. german 21, 701 (1968)
35. WILLENBOCKEL, U.: Zur Physiologie und Pathologie des
Phosphatstoffwechsels.
Beiheft zum Arch. für Kinderheilkunde,
60, S. 15, 25, 35-39 , eh. 84 (1969)

8. ANHANG (Tabellen)

Stoffwechselstandardgrößen für das anorganische Serumphosphat

reife Kinder 1 - 9 Tage alt

Patient	Alter (Tage)	Dosis (mg)	t _{halb} (min.)	(ml/g)	Pi (mg/ml)	Tf (mg/kg/h)
M.	3	106	37	2,29	0,182	224
S.	6	100	42	1,12	0,0756	75
W.S.	7	100	43	1,86	0,131	125
M.	7	92	33	1,73	0,121	152
N.M.	8	92,5	36	1,49	0,0982	113
V.	2	95	40	1,17	0,0703	73

unreife Kinder 1 - 9 Tage alt

D.V.	6	71	22	1,14	0,0736	138
W.V.	7	71	25	1,78	0,115	189

Stoffwechselstandardgrößen für das anorganische Serumphosphat

reife Kinder 10 - 20 Tage alt

Patient	Alter (Tage)	Dosis (mg)	t _{halb} (min.)	(ml/g)	Pi (mg/ml)	Tf (mg/kg/h)
F.-K.S.	16	57	14	1,075	0,062	170
A.W.	14	98	14	1,225	0,0946	279
B.	12	120	15	0,874	0,0528	146
S.	11	91	26	0,905	0,0499	78
L.	15	75	23	1,33	0,0865	154
W.L.	16	76	14	1,13	0,0728	215
L.	15	83	24	1,49	0,0903	156
N.L.	16	85	10	0,948	0,0591	241
T.K.	11	85	8	1,81	0,115	578
H.T.	12	90	12	1,58	0,102	340
unreife Kinder 10 - 20 Tage alt						
Sch.	16	66	15	0,785	0,0558	160
M.A.	17	57	20	1,18	0,080	168
B.	16	80	14	1,60	0,118	348
S.B.	11	86	28	1,70	0,135	200
S.H.	11	57	39	1,55	0,129	162
E.	13	58	29	1,52	0,110	154

Stoffwechselstandardgrößen für das anorganische Serumphosphat

reife Kinder 21 - 30 Tage alt

Patient	Alter (Tage)	Dosis (mg)	t _{halb} (Min.)	(ml/g)	P _I (Mg/ml)	T _f (mg/kg/h)
P.V.	26	94,5	28	1,3	0,0885	130
N.P.	29	98	26	1,22	0,0766	123
K.	26	110	25	0,007	0,0509	85
T.D.	30	115	16	1,49	0,0923	240
unreife Kinder 21 - 30 Tage alt						
D.Ch.r.H.	24	73	25	1,36	0,0960	158
N.V.	27	64	43	1,17	0,0977	94
K.V.	27	61	40	1,58	0,112	114
Ch.S.	29	80	12	1,56	0,0980	334
A.S.	29	76	13	1,09	0,0768	242

Stoffwechselstandardgrößen für das anorganische Serumphosphat

reife Kinder 31 - 60 Tage alt

Patient	Alter (Tage)	Dosis (mg)	t _{halb} (Min.)	(mL/g)	P _I (mg/mL)	T _f (mg/kg/h)
D.S.	45	290	16	0,88	0,0592	154
A.G.	46	81	25	1,15	0,0785	129
Ch.A.	58	128	19	1,10	0,0656	148
N.G.	47	72	27	1,35	0,0842	129
unreife Kinder 31 - 60 Tage alt						
HA.K.	45	76	18	0,64	0,0396	92
D.K.	35	71	33	1,02	0,0596	76
M.L.	43	85	17	0,99	0,0712	180
E.Sch.	44	72	17	0,96	0,0646	158
A.S.	47	72	20	0,94	0,0634	130
J.R.	35	66	16	0,97	0,0615	159
J.	32	78	27	1,25	0,0757	117
J.	33	76	35	1,54	0,0988	117
S.B.	33	83	26	1,66	0,120	191
B.	36	76	20	1,36	0,086	173
M.	54	71	27	1,10	0,0648	102
M.E.	55	76	23	0,85	0,0532	95

Stoffwechselstandardgrößen für das anorganische Serumphosphat

reife Kinder 61 - 90 Tage alt

Patient	Alter (Tage)	Dosis (mg)	t _{halb} (Min.)	(ml/g)	Pi (mg/ml)	Tf (mg/kg/h)
M.R.	89	146	20	0,72	0,0447	91
V.H.	87	148	19	0,78	0,0505	110
T.H.	81	142	29	0,92	0,0653	93
M.Z.	76	120	35	1,17	0,0744	88
S.B.	84	155	25	1,28	0,0846	140
M.Sch.	70	95	17	0,96	0,0590	149
ein unreifes Kind						
P.L.	73	76	24	1,015	0,0619	106

Stoffwechselstandardgrößen für das anorganische Serumphosphat

Kinder 3 - 12 Monate alt

Patient	Alter (Monate)	Dosis (mg)	t _{halb} (Min.)	(ml/g)	Pl (mg/ml)	Tf (mg/kg/h)
H.G.	5 1/2	57	14	0,41	0,022	66
N.E.	5	57	14	0,43	0,023	69
J.A.	8	19	26	0,21	0,012	19
E.E.	9 1/2	240	23	0,92	0,057	102
R.E.	3 1/2	150	19	1,24	0,077	168
W.M.	5 1/2	175	20	1,01	0,064	131
G.P.	5 1/2	218	29	1,21	0,067	96
R.J.	10 1/2	220	25	1,50	0,083	137
T.B.	6 3/4	260	30	1,02	0,060	81
S.R.	6	180	14	1,02	0,053	159
R.	6	185	21	0,99	0,054	105
K.S.	6	185	9	0,73	0,043	197

Stoffwechselstandardgrößen für das anorganische Serumphosphat

Kinder über 1 Jahr alt

Patient	Alter (Jahre)	Dosis (mg)	t _{halb} (Min.)	(ml/g)	Pl (mg/ml)	Tf (mg/kg/h)
H.Z.	11 5/12	190	7	0,52	0,019	112
R.W.	1 6/12	310	23	0,77	0,044	80
C.L.	1 7/12	330	13	0,59	0,031	96
D.Sch.	1 4/12	260	37	0,86	0,037	42
P.W.	3 7/12	450	24	0,88	0,046	80
A.S.	1 7/12	340	21	0,76	0,032	64
H.E.	2 7/12	350	16	0,76	0,039	98
U.S.	5 7/12	420	19	0,70	0,029	61
J.R.	9 10/12	425	33	0,77	0,024	31
F.T.	13 10/12	860	17	0,90	0,040	95
D.S.	1	280	17	0,95	0,052	124
N.S.	1	290	23	0,90	0,044	80
M.S.	3 7/12	330	15	0,81	0,033	91
S.R.	6 3/12	420	23	1,17	0,048	86
B.B.	2	250	14	0,89	0,036	108
D.M.	1 10/12	270	16	1,01	0,046	118
E.M.	1 11/12	270	13	0,78	0,036	110
S.B.	1 1/12	330	19	1,12	0,052	113

Wiederholte Na_2HPO_4 -Belastungen an einem Kind

Vers.Nr.	Patient	Zeit zwischen den Untersuch. (Tage)	t_{halb} (Min.)	(ml/g)	Pl (mg/ml)	Tf (mg/kg/h)
3	H.Z. 11 5/12 Jahre	1	7	0,52	0,019	112
5	32,1 kg		6	0,43	0,0156	108
2	N.M. 3 Monate	1	7	1,26	0,0812	469
6	5,55 kg		8	1,53	0,0987	496
1	H.G. 5 1/2 Monate	1	14	0,41	0,0223	66,2
7	6,5 kg		14	0,43	0,0234	69,0
39	J. 30 Tage 2,2 kg	2	30	1,36	0,0947	131
44	J.		27	1,25	0,0757	117
45	J. 33 Tage 1,85 kg		35	1,54	0,0988	117
68a	P.V. 26 Tage	3	28	1,30	0,0885	130
68b	3,59 kg		26	1,22	0,0766	123
70a	B. 11 Tage	22	28	1,70	0,135	200
70b	2,1 kg		26	1,66	0,120	191
86a	S. 11 Tage	10	26	0,90	0,0499	78
86b	3,18 kg		29	1,32	0,0759	108
84a	D.M. 1 10/12 Jahre	3	16	1,01	0,0456	118
84b	11,55 kg		14	0,79	0,0357	110
85a	A.G. 46 Tage	1	25	1,15	0,0785	129
85b	2,86 kg		27	1,35	0,0842	129

Wiederholte Na_2HPO_4 -Belastungen an einem Kind

(abweichende Werte)

Vers.Nr.	Patient	Zeit zwischen den Untersuch. (Tage)	t_{halb} (Min.)	(ml/g)	P1 (mg/ml)	Tf (mg/kg/h)	Diagnose
53	D.S. 1Jahr	2	17	0,95	0,0521	124	Bronchopneumonie Med.: Tacholiquin, Binotal
55	9,95 kg		23	0,90	0,0439	80	
81a	S.R. 6 Monate	2	14	1,02	0,0535	159	Dyspepsie
81b	6,31 kg		21	0,99	0,0535	105	
82a	S. 6 Tage	1	42	1,12	0,0736	75	Steißbeinteratom Neugeborenes
82b	3,45 kg		43	1,86	0,131	125	
87a	H.M. 68 Tage	2	28	1,20	0,0743	110	tetanische Krampfanfälle
87b	5,0 kg		35	1,22	0,0701	82	

Na_2HPO_4 - Belastung bei Kindern mit rachitischen Symptomen

Nr.	Alter	D /kg (mg/kg)	t _{halb} (min.)	(ml/g)	Pl (mg/ml)	Tf (mg/kg/h)
87a	68 d	28,4	28	1,2	0,074	110
87b	70 d	28,4	35,2	1,22	0,070	82
77a	84 d	28,7	25,1	1,28	0,084	140
77b	91 d	28,4	35,5	1,13	0,070	81
43	7 m	28,4	20	0,70	0,040	82
51	7 m	29,8	29,5	1,55	0,050	70
57	10 m	28,4	22,1	0,931	0,065	121
66	1 8/12 a	28,4	26,1	1,35	0,058	93
98a	4 4/12 a	28,4	8,2	2,63	0,076	386
98b	4 5/12 a	28,5	22	1,76	0,088	168
71	4 1/2 m	30,5	40,5	1,49	0,077	80

Kinder mit anderen Stoffwechselkrankheiten bzw. Kinder
mit von der Norm abweichenden Stoffwechselstandardgrößen

Nr.	Alter	D _{kg} (mg/kg)	t _{halb} (min.)	ml/g	Pl (mg/ml)	Tf (mg/kg/h)	D i a g n o s e
83	69 d	28,4	16,1	1,49	0,015	298	Hypocalcämie, gen. Krampfanfälle
79	70 d	27,8	16,5	0,96	0,059	149	Chondrodystrophia calcificans cong.
32	1 a	28,5	21,4	0,81	0,034	66	Muskelhypotonie
56	27 d	28,9	9,0	1,30	0,088	402	Frühgeborenes (Inkubator)
88	35 d	28,6	8,4	0,84	0,062	308	Frühgeborenes (Inkubator)
100	6 d	28,6	6,2	0,89	0,056	377	Neugeborenes Dauertropf: Seretin, ACC 76
14	7 d	-	-	-	-	-	Frühgeborenes nach Austauschtransfusion
25	10 d	-	-	-	-	-	Frühgeborenes nach Austauschtransfusion
40	7 d	-	-	-	-	-	Frühgeborenes mit Hy- perbilirubinämie
52	37 d	28,4	48,4	1,62	0,120	103	Frühgeborenes nach Austauschtransfusion
46	12 d	28,6	29,1	1,50	0,090	44	Hyperbilirubinämie, Austauschtransfusion
63	4 m	28,4	9,2	1,01	0,067	307	abszedierende Pneu- monie, BSG erhöht
60	9 1/2 m	28,5	44,1	1,58	0,079	74	Dystrophie bei rezidi- vierender Dyspepsie

Phosphatbelastungen vor und nach oraler Gabe von 5 bzw. 10 mg Vigantol

(Vitamin D₃) bei reif und unreif geborenen Kindern (2 Tg. nach Vigantolzufuhr (*))

(d = Tage, m = Monate)

a) reife Kinder

Wers.Nr.	Alter	Dosis (mg)	t _{halb} (Min.)	(ml/g)	PI (mg/ml)	Tf (mg/kg/h)
68a	26 d	94	28	1,30	0,0885	130
68b	29 d	98	26	1,22	0,0766	123
68c	32 d	95	22	1,08	0,0621	120
68d	39 d	99	33	1,32	0,0746	94
70a	11 d	59	28	1,70	0,135	200
70b	33 d	83	26	1,66	0,12	191
70c	35 d	86	18	1,42	0,107	242
73a	58 d	127	19	1,10	0,0656	148
73b	61 d	132	22	1,09	0,0690	150
81a	6 m	180	14	1,02	0,0535	159
81b	6 m	185	21	0,99	0,0535	105
81c	6 m	185	9	0,73	0,0431	197
93a	15 d	83	24	1,49	0,0903	156
93b	16 d	82	10	0,95	0,0591	241
93c	18 d	83	27	1,61	0,101	155
93d	22 d	86	31	1,36	0,082	110
97a	11 d	85	8	1,81	0,115	578
97b	12 d	90	12	1,58	0,102	340
97c	14 d	89	28	1,49	0,092	135
97d	18 d	91	21	1,83	0,111	218
90aa	15 d	75	23	1,33	0,0865	154
90b	16 d	76	14	1,13	0,0728	215
90c	18 d	79	22	1,16	0,0750	141
90d	21 d	83	12	1,29	0,0836	280

Phosphatbelastungen vor und nach oraler Gabe von 5 bzw. 10 mg Vigantol
(Vitamin D₃) bei reif und unreif geborenen Kindern (2 Tg. nach Vigantolzufuhr(+))

Fortsetzung: reife Kinder

Vers.Nr.	Alter	Dosis (mg)	t _{halb} (Min.)	(ml/g)	P1 (mg/ml)	Tf (mg/kg/h)
92a	7 d	92	33	1,73	0,121	152
92b	8 d	93	36	1,49	0,099	113
92c	10 d	94	24	1,24	0,087	151
92d	15 d	97	22	1,45	0,095	179
b) unreife Kinder						
96a	6 d	71	22	1,14	0,075	136
96b	7 d	71	25	1,78	0,115	189
96c	10 d	68	19	1,18	0,086	184
96d	13 d	68	14	1,71	0,127	378
88a	35 d	75	8	0,84	0,062	308
88b	36 d	75	20	1,36	0,086	178
88c	39 d	75	14	1,17	0,074	220
88d	44 d	80	24	1,97	0,144	248
89a	54 d	75	27	1,10	0,0648	102
89b	55 d	76	23	0,85	0,0532	94
89c	58 d	79	12	0,94	0,0693	233
89d	63 d	85	27	1,24	0,0826	126
91a	11 d	56	39	1,55	0,129	162
91b	13 d	57	29	1,52	0,110	154
91c	17 d	61	26	1,38	0,105	167
91d	22 d	66	17	1,39	0,096	236

Name: Edda Müller, geb. Thiemer

geboren: am 30.8.1942 in Breslau/Schlesien

Eltern: Regierungsbaumeister (a.D.) Dipl.-Ing. Erich Thiemer und Erika Thiemer, geb. Kurth

Vorschulzeit: 1945 Flucht nach Schloß Ricklingen bei Hannover in ein Flüchtlingsquartier. 1949 Umzug nach Hannover.

Schulzeit: 1949 Volksschule in Hannover,
1953 Kaiserin-Augusta-Schule, neusprachl. Mädchengymnasium in Köln,
1957 Städtisches Neusprachliches Mädchen-gymnasium Essen-Bredeney.

Abitur: Essen-Bredeney am 6.2.1962

Studium: 1962 Beginn des Medizin-Studiums an der Justus-Liebig-Universität Gießen.
26.4.1963 Naturwissenschaftliche Vorprüfung.
17.10.1964 Ärztliche Vorprüfung in Gießen.
1964 Fortsetzung des Medizin-Studiums an der Universität Hamburg.
1966 Fortsetzung des Medizin-Studiums am Klinikum Essen der Ruhr-Universität Bochum.
29.7.1968 Ärztliche Prüfung in Essen.

Med.-Ass.: 1.9.1968 - 31.3.1969 Univ.-Kinderklinik
Gießen
1.4.1969 - 30.8.1969 Chirurgische Poliklinik,
Univ. Gießen
1.9.1969 - 31.3.1970 Med. Poliklinik, Univ.
Gießen

Approbation: erteilt zum 1.1.1970, Düsseldorf

Familienstand: Verheiratet seit 1965 mit Gernot Müller,
Dipl.-Chem., wiss. Assistent am Institut
für Organische Chemie der Universität Gießen.
Ein Kind - Svenja Friederike, geb. 13.7.1966

Seit dem 1.4.1970 bin ich wissenschaftliche Assistentin in
der Anaesthesieabteilung der Chirurgischen Universitäts-
klinik Gießen, um Fachärztin für Anaesthesiologie zu werden.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. F.H. Dost
für Anregungen zu dieser Arbeit danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. E. Gladtko
für die Überlassung des Themas und für Kritik und
Anleitung bei der Abfassung der Arbeit.

Für die wertvolle Hilfe bei allen statistischen Fragen
danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Beckmann.

